



LTL Pharma

**2018年4月改訂 (第13版)

*2014年9月改訂

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意—医師等の処方箋により
使用すること

抗精神病剤

エミレース錠[®]3mg
エミレース錠[®]10mg

ネモナプリド錠

Emilace[®] Tablets 3mg・10mg

日本標準商品分類番号

871179

	錠3mg	錠10mg
承認番号	20300AMZ00245	20300AMZ00246
薬価収載	1991年5月	
販売開始	1991年5月	
再審査結果	1999年3月	
国際誕生	1991年3月	

貯法：気密容器、室温保存

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 昏睡状態の患者、又はバルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔本剤の作用が過度にあらわれるおそれがある。〕
- (2) パーキンソン病のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】**1. 組成**

	有効成分（1錠中）	添加物
エミレース錠3mg	ネモナプリド 3mg	ヒプロメロースフタル酸エステル、無水リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸カルシウム、白糖、乳酸カルシウム水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ
エミレース錠10mg	ネモナプリド 10mg	

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
エミレース錠3mg	糖衣錠	白色				▲021
			直径	厚さ	重量	
			6.7mm	3.4mm	0.14g	
エミレース錠10mg	糖衣錠	白色				▲022
			直径	厚さ	重量	
			8.8mm	4.5mm	0.28g	

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはネモナプリドとして1日9～36mgを食後に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日60mgまで増量することができる。

【使用上の注意】**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔心電図変化、血圧低下等があらわれることがある。〕
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (3) 肝障害のある患者〔副作用が強くなる可能性がある。〕

(4) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊症状のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起りやすい。〕

(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

(2) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。

3. 相互作用**併用注意（併用に注意すること）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等） ペントバルビタールナトリウム等	中枢神経抑制作用が増強されることがあるので、必要に応じ本剤を減量すること。	本剤は中枢ドパミン受容体遮断作用を有し、両剤の相加的中枢神経抑制作用を示す。
アルコール（飲酒）		アルコールは中枢神経抑制作用を有し、両剤が相加的に作用する。

4. 副作用

承認時及び市販後の使用成績調査における調査症例6,431例中、本剤との関連が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）は1,268例（19.7%）に発現し、その主なものはアカシジア、振戦、筋強剛等の錐体外路症状であった。

使用成績調査において発現頻度が高かった臨床検査値異常は、プロラクチン上昇、ALT（GPT）上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、CK（CPK）上昇等であり、承認時までの調査結果と同様な傾向であった。（再審査結果通知：1999年3月）

(1) 重大な副作用

- 1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.1%未満）：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。

なお、他の抗精神病剤で、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡した例が報告されている。

- 2) **無顆粒球症、白血球減少**（いずれも頻度不明）：無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、黄疸等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **肺塞栓症、深部静脈血栓症**（いずれも頻度不明）：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
錐体外路症状	パーキンソン症候群（振戦、筋強剛、流涎等）、ジスキネジア（舌のもつれ、言語障害、眼球回転、急性ジストニア、嚥下困難等）、アカシジア（静坐不能）	口周部等の不随意運動（遅発性ジスキネジア）	
精神神経系		不眠、不安、傾眠、眠気、過剰鎮静、興奮、無力症、うつ状態、知覚異常、脱力倦怠感、焦燥感、イライラ感、頭痛、めまい・ふらつき	痙攣発作、躁状態等
自律神経系		口渇、発汗、尿閉	
内分泌		月経異常、乳汁分泌	
眼		霧視	
循環器		血圧低下、心悸亢進	血圧上昇、徐脈、心電図変化等
肝臓		AST（GOT）・ALT（GPT）・Al-P・ γ -GTP上昇等の肝機能障害	
消化器		便秘、嘔気、嘔吐、食欲不振	食欲亢進、下痢等
皮膚		発疹	
その他		貧血、体重増加	体重減少等

5. 高齢者への投与

高齢者では、低用量から投与を開始するなど慎重に投与すること。[肝機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがある。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) **妊婦等**：妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で周産期死亡が増加したとの報告がある。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。]
- (2) **授乳婦**：授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行がみられている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。）

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

- (1) 制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化することがある。
- (2) イヌの亜急性及び慢性毒性試験で前立腺の萎縮、またラットの生殖試験で妊娠率の低下を起こすとの報告がある。
- (3) 雌マウスに長期間経口投与した試験において、臨床最大常用量の30倍（20mg/kg/日）以上で乳腺腫瘍の発生頻度及びその110倍（70mg/kg/日）以上で下垂体腫瘍の発生頻度が、対照群に比し高いとの報告がある。
- (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人に経口投与したときの各パラメータ（n = 6）

投与量 (mg)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-10h} (ng·h/mL)
3	2.33	0.77	4.5	2.85
6	2.17	1.18	2.3	3.69

2. 代謝、排泄²⁾

健康成人に経口投与した場合、投与後24時間の尿中には未変化体は検出されなかった。尿中主代謝物はN-脱メチル化、脱ベンジル化及びピロリジン核の α 位の酸化によって生じる代謝物である。

本剤は、ヒトにおいて主として肝臓の薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されることが、*in vitro*試験により確認されている。

【臨床成績】

統合失調症を対象とした最終全般改善度^{3)~6)}

試験名	中等度改善以上
用量設定試験	68/220 (30.9%)
二重盲検比較試験	51/173 (29.5%)
計	119/393 (30.3%)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) ドパミン作動薬に対する拮抗作用

メタンフェタミン又はアポモルヒネにより誘発される常同行動(ラット)、運動亢進(マウス)等の行動変化に対して顕著な抑制作用を示し、これらの作用はハロペリドールと同程度か又はやや強く、クロルプロマジンより強い。更に、メタンフェタミン逆耐性動物(マウス)における常同行動、運動亢進も抑制する^{7~10)}。

(2) 条件行動抑制作用

条件回避行動、自己刺激行動(ラット)を顕著に抑制し、いずれの作用もハロペリドールとほぼ同程度であり、クロルプロマジンより強い⁹⁾。

(3) カタレプシー誘発作用

ラットにおける常同行動抑制作用に対する相対的なカタレプシー誘発作用は、ハロペリドールより弱い⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。

(4) その他

中枢神経系に対して、ハロペリドールより弱いヘキソバルビタール睡眠の増強(マウス)、脳波の徐波化(ネコ)などの鎮静作用を示した。

循環器系に対しては降圧及び徐脈等を示した(イヌ)。

その他には顕著な影響は認められなかった¹³⁾。

2. 作用機序

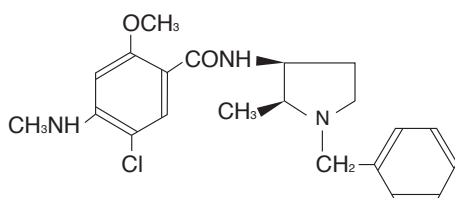
行動薬理ならびに神経化学実験の結果より、主としてD₂-ドパミン受容体遮断作用に基づく中枢ドパミン神経系の抑制によるものと考えられる^{14)~17)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ネモナプリド (Nemonapride)

化学名：(±)-*cis*-*N*-(1-Benzyl-2-methylpyrrolidin-3-yl)-5-chloro-2-methoxy-4-methylaminobenzamide

構造式：



分子式：C₂₁H₂₆ClN₃O₂

分子量：387.91

融点：150~153℃

性状：ネモナプリドは白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸(100)又はクロロホルムに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品のクロロホルム溶液(1→10)は旋光性を示さない。

【包装】

錠 3 mg：100錠 (10錠×10)

錠 10 mg：100錠 (10錠×10)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 岡島詳泰 他：神経精神薬理 **11**(7)：555, 1989 [EM-010]
- 2) 社内報告書(健康成人・薬物動態)(D199200994-01.00, 1989)
- 3) 村崎光邦 他：薬理と治療 **17**(9)：4347, 1989 [EM-005]
- 4) 工藤義雄 他：臨床医薬 **5**(9)：1813, 1989 [EM-002]
- 5) 森 温理 他：臨床評価 **17**(3,4)：349, 1989 [EM-008]
- 6) 工藤義雄 他：臨床医薬 **5**(10)：2149, 1989 [EM-003]
- 7) 白田眞治：薬学雑誌 **107**(9)：711, 1987 [EM-015]
- 8) 越谷和雄 他：薬理と治療 **17**(6)：2583, 1989 [EM-016]
- 9) 白田眞治 他：薬理と治療 **18**(10)：3883, 1990 [EM-038]
- 10) Kuribara, H. et al. : Jpn. J. Pharmacol. **52** : 489, 1990 [EM-040]
- 11) Yamamoto, M. et al. : Neuropharmacology **21** : 945, 1982 [EM-041]
- 12) Wanibuchi, F. et al. : Psychopharmacology **102** : 339, 1990 [EM-039]
- 13) 藤原 明 他：基礎と臨床 **23**(12)：4433, 1989 [EM-021]
- 14) Terai, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. **173** : 177, 1989 [EM-035]
- 15) Shibanoki, S. et al. : Pharmacol. Biochem. Behav. **34** : 355, 1989 [EM-036]
- 16) 社内報告書(ラット・薬理作用)(D199200951-01.00, 1989)
- 17) 小林利雄 他：薬物・精神・行動 **10** : 331, 1990 [EM-037]

**2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましては下記にご請求下さい。

LTL ファーマ株式会社 コールセンター

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

☎ 0120-303-711

** 製造販売
LTLファーマ株式会社
東京都新宿区西新宿6丁目10番1号

W9000